

## BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 880.091

N° 1.696 M

Classification internationale : A 61 k — C 07 c

BE

Sels d'ammonium ou d'amines des esters d'alcools gras avec des acides minéraux, utilisables en particulier comme bactéricides.

M. PHILIPPE SERVIÈRE résidant en France (Hérault).

Demandé le 25 novembre 1961, à 11<sup>h</sup> 35<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 11 février 1963.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, [B.S.M.], n° 11 de 1963.)

La présente invention a pour objet des nouveaux médicaments utilisables en particulier comme bactéricides en chimie anti-infectieuse.

Plus particulièrement, elle a pour objet les sels d'ammonium ou d'amines des esters d'alcools gras avec des acides minéraux, ces composés comportant une chaîne alkyle de 8 à 18 atomes de carbone, constituée par le reste d'alcool.

Les composés couramment utilisés en chimie anti-infectieuse sont notamment doués de deux propriétés particulières d'intérêt contraire, à savoir un pouvoir bactéricide sur les germes et un pouvoir toxique sur l'organisme. Leur emploi favorable en médecine dépend par suite du rapport entre la dose maximale tolérée par l'organisme et la dose curative efficace (indice du médicament). C'est ainsi que l'intérêt des sulfamides dans la médication anti-infectieuse a été dépassé par celui des antibiotiques mais avec ces derniers on a constaté des effets secondaires néfastes et en outre on a observé l'apparition de nouvelles souches microbiennes résistantes.

Les composés selon l'invention présentent un pouvoir bactéricide important et une toxicité aiguë ou chronique nulle pour l'organisme. Cet avantage n'est pas contrarié par les effets secondaires attribuables par exemple aux antibiotiques.

Les substances particulières, utilisées conformément à l'invention comme agents anti-infectieux chez l'homme, appartiennent à une variété de détergents anioniques bien connus, et, selon une caractéristique particulière de la présente invention, on utilise les alkylsulfates d'ammonium ou d'amines.

On a, en particulier, vérifié que le laurylsulfate de triéthanolamine, dans la classe des sels d'amine, et le lauryl sulfate d'ammonium, dans la classe des sels d'ammonium, conviennent particulièrement bien pour l'utilisation en médecine. Les tests décrits ci-dessous ont plus particulièrement été réalisés avec cette dernière substance.

La préparation industrielle de ces dernières substances est bien connue. Elle consiste à solubiliser les

alcools gras par sulfatation et à neutraliser ensuite les esters sulfuriques correspondants respectivement par l'ammoniaque ou la triéthanolamine.

L'effet thérapeutique des composés faisant l'objet de l'invention résulte de leur action physico-chimique associée à leur action bactéricide. Ils peuvent en effet être désignés comme un groupe particulier de détergents germicides et bactéricides, c'est-à-dire de composés réunissant dans la même molécule des propriétés physico-chimiques caractérisées par le pouvoir détergent facteur complexe résultant de l'ensemble des pouvoirs moussant, mouillant et émulsifiant, et des propriétés biologiques, caractérisées par l'effet germicide et bactéricide.

Les propriétés physico-chimiques précitées sont dues à la constitution classique des détergents du type anionique auquel appartiennent les composés selon l'invention.

D'autres détergents germicides sont bien connus. Ce sont par exemples les ammoniums quaternaires, qui diffèrent en plusieurs points des composés selon la présente invention. Contrairement à ces derniers, ils appartiennent à la classe des détergents cationiques et ils sont d'un emploi limité en médecine, à l'usage externe notamment en raison de leur toxicité. Par ailleurs, on a vérifié que dans les conditions d'expérimentation pharmacodynamique ci-dessous, les ammoniums quaternaires ne donnaient pas de résultats satisfaisants.

Les premiers essais d'utilisation chez l'homme, dans les conditions décrites ci-dessous avec les applications cliniques de cette médication confirment l'activité des substances utilisées conformément à la présente invention. L'action anti-bactérienne des solutions préparées à l'aide des produits utilisables selon l'invention est liée et renforcée par son association, au cours du traitement, avec d'autres actions dues à ces mêmes solutions, lesdites actions étant de nature physico-chimique et consistant fondamentalement en un mouillage, une pénétration de la région malade avec fragilisation, décollement et

arrachement partiel des croûtes, du pus et des parties nécrosées par la maladie permettant ainsi un étalement, une répartition et un contact uniformes et très efficaces de la solution anti-bactérienne avec les micro-organismes.

En outre, les germes sont recouverts d'une couche lipidique externe hydrophobe qui entre, ainsi que le pus et les croûtes, en liaison par adsorption avec la partie hydrocarbonée hydrophobe du détergent. Le contact étant établi avec le germe, la partie bactéricide de la molécule, soit principalement l'ion ammonium, entre en action. Enfin le groupe polaire hydrophile du détergent ou groupe acide se tourne vers la phase aqueuse, facilite le mouillage et le décollement du pus et des parties nécrosées.

On indique dans ce qui suit le détail de l'expérimentation pharmacodynamique à laquelle on a procédé avec plus particulièrement le laurylsulfate d'ammonium.

Les propriétés pharmacodynamiques des substances utilisées selon l'invention sont dominées par l'association de trois facteurs importants; le facteur bactéricide d'abord, le facteur dispersant et détergent ensuite, et enfin le facteur de non-toxicité.

On a procédé à des recherches bactériologiques et à l'étude de l'antiseptique utilisé selon l'invention comme suit :

L'étude par diffusion sur milieu solide a été effectuée à l'aide de disques de papier filtre imprégnés d'antiseptique;

L'étude par culture des germes en milieu liquide a été effectuée en tubes contenant des doses décroissantes d'antiseptique;

Les essais ci-dessus indiquent les résultats suivants : le laurylsulfate d'ammonium est actif sur les germes gram + en particulier sur le staphylocoque pathogène à la dilution dans le milieu de culture de 1 p. 1 500, sur les germes gram — et en particulier sur le proteus à la dilution de 1 p. 5 000 et sur *Escherichia coli* à la dilution de 1 p. 1 500.

Le produit est inactif sur les levures du type *candida* (actif à 1 p. 10).

Dans l'étude du temps de contact, l'antiseptique étant utilisé à la dilution de 1 p. 200, on a recherché par repiquage sur milieu solide à intervalles réguliers, le temps nécessaire pour que tous les germes d'une culture soient tués. Ce temps moyen est de deux heures.

On note l'efficacité du laurylsulfate d'ammonium vis-à-vis du staphylocoque, pour germes gram +, et du colibacille, pour les germes gram —, qui sont les deux germes les plus résistants aux antiseptiques et aux antibiotiques.

On a procédé à des essais de toxicité avec le laurylsulfate d'ammonium en solution aqueuse. Une première série d'essais concerne les essais de toxicité aiguë.

La solution est administrée par sonde gastrique

à des rats mâles adultes de poids compris entre 150 et 250 g.

On répartit les rats en quatre lots de cinq animaux qui reçoivent :

Dans le premier lot : le produit pur (1 cm<sup>3</sup> de solution);

Dans le deuxième lot : le produit dilué à 1/2 (1 cm<sup>3</sup> de la solution);

Dans le troisième lot : le produit dilué à 1/4 (1 cm<sup>3</sup> de la solution);

Dans le quatrième lot : le produit dilué à 1/10 (1 cm<sup>3</sup> de la solution).

On administre la solution une fois par jour pendant cinq jours. Tous les rats survivent au traitement; à l'autopsie on ne relève aucune anomalie macroscopique.

En conclusion, administré dans les conditions ci-dessus, le produit utilisé ne manifeste aucune toxicité évidente.

Dans une seconde série d'essais on a procédé à des essais de toxicité semi-chronique.

On dilue le produit à l'aide d'eau distillée de façon à obtenir :

Une solution à 50 p. 100;

Une solution à 10 p. 100.

Trois lots de rats sont constitués avec des animaux de souche Wistar, de poids compris entre 110 et 130 g. Chaque lot est formé de cinq animaux. Tous les animaux reçoivent la même nourriture (totaliment pour rats plus un peu de verdure) et sont placés dans les mêmes conditions d'habitat. Chaque animal reçoit chaque jour, pendant quarante jours, par intubation gastrique 1 cm<sup>3</sup> de la solution à étudier.

Lot I : solution eau salée à 9 p. 1 000 (témoin);

Lot II : solution (P) à 50 p. 100;

Lot III : solution (P) à 10 p. 100.

Le poids moyen de chaque lot, mesuré le premier jour, le vingtième et le quarantième jour, augmente régulièrement pendant le traitement, mais il n'apparaît aucune différence significative entre les différents lots. L'autopsie pratiquée le quarantième jour, ne permet de mettre en évidence aucune lésion macroscopiquement visible, en particulier pas de stéatose hépatique ou d'intolérance chez aucun des animaux traités. Aucune mort n'a été enregistrée pendant le traitement et l'autopsie n'a révélé aucune anomalie. En conséquence, aux doses utilisées, le produit ne paraît pas présenter de toxicité semi-chronique.

Les applications médicales des substances utilisées selon l'invention découlent des propriétés pharmacodynamiques et sont dictées d'une part par le spectre d'action anti-microbien, d'autre part par le pouvoir de pénétration et de détergence. Ainsi les applications médicales peuvent être faites en usage externe (chirurgie et dermatologie) et en applications internes dans les cavités naturelles (médecine interne). Après

une revue générale des applications possibles, une étude du mécanisme d'action est faite ci-dessous en détail à propos de quelques affections définies dans lesquelles les produits ont déjà été expérimentés avec succès. La liste des indications données ci-dessous n'est pas limitative et est fournie à titre d'exemple seulement.

La banale désinfection du champ opératoire et des mains de l'opérateur intéresse déjà la chirurgie mais les substances selon l'invention présentent un intérêt plus particulier dans la désinfection des plaies et plus spécialement dans « l'épluchage » des plaies traumatiques souillées. Ainsi, après le temps classique d'épluchage à la pince des corps étrangers et des tissus contrits et nécrosés, elles permettent un véritable nettoyage de la plaie qui se trouve mise à l'abri de l'infection, du fait du pouvoir aseptisant de la solution. Cette dernière propriété paraît s'exercer en pratique, du fait du grand pouvoir de diffusion de la solution, d'une façon beaucoup plus efficace que le saupoudrage aux sulfamides, par exemple. Dans le traitement local des abcès chauds, les instillations à la seringue dans la cavité abcédée des solutions selon l'invention permettent non seulement l'évacuation du pus et des tissus nécrosés mais encore la stérilisation de la poche de l'abcès.

Les substances utilisées conformément à l'invention voient leur champ d'application s'élargir considérablement dans le domaine de la dermatologie et intéresse toutes les atteintes infectieuses de la peau et des muqueuses.

Toutes les staphylococcies cutanées répondent à cette indication, depuis la simple acné juvénile, dont on indique ci-dessous un exemple détaillé de traitement par les solutions de laurylsulfate d'ammonium, jusqu'à la furonculose, conjointement à la médication classique par voie générale. Les folliculites, l'impétigo, la sycosis de la barbe et l'onxis pyococcique, toutes affections à staphylocoques, sont remarquablement traitées par ces solutions qui pénètrent dans les replis de la peau, de la barbe ou de l'ongle, diffusent dans les plans décollés, détachent les croûtes et permettent le contact intime entre le germe en cause et la partie anti-microbienne de la solution.

Les applications muqueuses intéressent les stomatologistes d'une part (gingivite) les urologues de l'autre (vulvite chez la femme, balanoposthite chez l'homme) affections le plus souvent secondaires dues à des germes banaux. Là encore le pouvoir de diffusion des solutions assure le maximum d'efficacité à cette médication.

En médecine interne, les applications des substances utilisées conformément à la présente invention intéressent successivement l'otorhino-laryngologie, l'urologie, la gynécologie, la gastro-entérologie et la proctologie.

Sous forme de collutoires ou de solutions pour

gargarismes, éventuellement associés à un modificateur du goût de fumigations ou d'aérosols, ces substances s'appliquent à toutes les angines, les rhinites, les sinusites et les trachéites. Le décollement des croûtes nasales et la stérilisation des cavités sinusales par exemple entraînent une cédation de toute symptomatologie aiguë et permettent la mise en œuvre éventuelle d'une médication de fond associée.

Les uréthrites et en particulier les uréthrites à germes banaux, ainsi que les cystites bénéficient d'une thérapeutique locale efficace par lavage de vessie à l'aide des solutions indiquées, à faible concentration. Les replis de la vessie sont pénétrés et les glandes uréthrales sont débouchées et désinfectées, facilitant l'action anti-microbienne.

De même en gynécologie, des injections vaginales des solutions indiquées permettent le traitement de toutes les vaginites microbiennes et se présentent comme un adjuvant efficace dans les cas de vaginites à trichomonas en raison de la symbiose germe-parasite.

En gastro-entérologie, les substances utilisées conformément à l'invention intéressent d'une part les diarrhées à staphylocoques secondaires à l'emploi des antibiotiques et dans ce cas le produit demande à être ingéré ou injecté par sonde duodénale, d'autre part les colites gauches et les sigmoïdites.

La forme de lavement médicamenteux à garder, basé sur ces solutions présente un intérêt considérable dans le traitement des sigmoïdites et particulièrement dans le cas de sigmoïdes diverticulaires, de la rectocolite hémorragique et purulente et de l'amibiase intestinale. Le cas particulier de la sigmoïdite diverticulaire sera examiné en détails ci-dessous. Dans la recto-colite hémorragique et purulente, les solutions indiquées, employées à faibles doses (de l'ordre de 1/500 environ) assurent la désinfection du milieu, l'élimination du pus et la pénétration des micro-abcès sous-muqueux consécutifs à l'infection secondaire. Cette médication doit être pratiquée au même titre que sulfamides ou antibiotiques, mais avec plus de succès en raison de la meilleure diffusion du médicament, conjointement avec la médication classique et la corticothérapie en particulier. Dans l'amibiase intestinale, ces solutions, toujours administrées par voie rectale, assurent la stérilisation du milieu, détruisant ici aussi la symbiose germe-parasite.

En proctologie, enfin, dans laquelle les infections de la muqueuse et des glandes anales tiennent une place particulièrement grande, le pouvoir de pénétration et le rôle antiseptique de ces substances leur assure un intérêt particulier. C'est le cas des anusites hémorroïdaires et plus particulièrement des cryptites anales. Leur utilisation est aussi indiquée dans les abcès de la marge de l'anus, les fistules et les

fissures de l'anus. Cette dernière application sera étudiée en détails ci-dessous.

*Étude détaillée de quelques exemples.* — Les traitements de l'acné juvénile, des sigmoïdites diverticulaires et des fissures anales, réalisé avec succès en expérimentation chez l'homme à l'aide des solutions de substances utilisées conformément à la présente invention sont étudiés en détails dans ce qui suit.

On décrit d'abord le cas de l'acné vulgaire juvénile qui est une dermatose de l'adolescence composé d'éléments polymorphes plus ou moins associés : comédons, papules folliculaires, papulo-pustules, pustules, nodules inflammatoires, abcès dermo-hypodermiques. L'étiopathogénie en est complexe. Deux facteurs concourent à la production des papulo-pustules de l'acné; la séborrhée et l'infection. La première relève de causes physiologiques et pathologiques multiples dans lesquelles les facteurs glandulaires occupent une place importante.

La séborrhée, production exagérée de la graisse sécrétée par les glandes sébacées, s'accompagne d'une dilatation des pores de la peau et d'une kératose aboutissant à la formation des comédons qui obstruent les follicules. Dans un deuxième temps, les germes microbiens (*demodex folliculorum* et surtout *staphylocoque*) se mettent à pulluler et provoquent l'inflammation puis la suppuration du follicule.

Le traitement général est de nature hormonale et se montre le plus souvent décevant. Le traitement local doit comporter des antiséborrhéiques, des dissolvants des graisses et des antiseptiques. Il est particulièrement efficace avec l'utilisation des substances employées conformément à l'invention.

Ainsi, trois malades âgés de 12, 15 et 22 ans, présentant un acné au stade de papules et de papulo-pustules ont été traités exclusivement par une application quotidienne de lauryl sulfate d'ammonium à 1 p. 100 pendant cinq jours. Les signes inflammatoires très atténués dès la première application, ont complètement disparu en trois jours, et le cinquième jour seule persiste la trace des pustules traitées. La médication est maintenue ensuite au rythme d'une application une à deux fois par semaine. La guérison persiste après six et huit mois de traitement.

L'activité spectaculaire de cette solution s'explique par ses propriétés pharmaco-dynamiques qui répondent à tous les impératifs. Le facteur détergent et dégraissant assure la dissolution des graisses, le ramollissement, le décollement puis l'élimination des comédons, enfin la pénétration des pores et des follicules par la solution antiseptique. Le facteur infectieux ayant disparu et la graisse éliminée au fur et à mesure de sa reproduction, les pores redeviennent normaux et la peau reprend son apparence saine.

On décrira ensuite en détails le cas du traitement des fissures anales.

La fissure à l'anus est une petite ulcération superficielle, siégeant au fond d'un des sillons qui forment les plis radiés de l'anus. Dans la fissure simple, les bords de l'ulcération sont nets, mais il existe toujours au pôle postérieur externe, un repli cutané : le capuchon, formant cul-de-sac. Dans les fissures compliquées, de loin les plus fréquentes, l'ulcération s'accompagne de décollements des bords parfois très étendus et entraînant une suppuration permanente, entretenue à chaque selle, et empêchant toute cicatrisation. Parfois au-dessous de la fissure, se forment de petits abcès qui laissent après rupture spontanée, des trajets fistuleux borgnes et transforment quelquefois l'ulcération fissuraire en un véritable clapier. Cet état s'accompagne d'une contracture réflexe et extrêmement douloureuse du sphincter anal.

Sur le plan thérapeutique, les essais de désinfection avec des pommades antibiotiques sont illusoires, la contracture du sphincter rejetant en grande partie la pommade qui ne peut atteindre les décollements. En pratique jusqu'à aujourd'hui, seule l'exérèse chirurgicale en bloc de la fissure et des décollements permettait la guérison.

Deux malades porteurs de fissures décollées avec petite suppuration ont été traités par application quotidienne avec une petite spatule sur l'ulcération et sous les bords décollés d'une solution 1 p. 100 de lauryl sulfate d'ammonium pendant dix jours. La suppuration a tari complètement dès le troisième jour et les bords se sont peu à peu recollés pour donner au dixième jour l'aspect d'une fissure simple. La thérapeutique a consisté alors en une application quotidienne après la selle et par le malade, pendant huit à douze jours, et l'emploi des décontracturants et des vitamines, aboutissant en vingt jours environ, à une guérison définitive, sans intervention chirurgicale. Chez ces deux malades, la solution utilisée conformément à l'invention, jouissant des propriétés antiseptiques et de pénétration, permet la diffusion du bactéricide non seulement sur l'ulcération et sous les bords décollés qu'elle a uniformément recouverts, mais encore au niveau du clapier sous-muqueux. Une fois la suppuration jugulée, la cicatrisation normale a pu se réaliser grâce à l'action conjuguée classique de la vitaminothérapie et des décontracturants.

Dans ce qui suit on décrit le traitement des sigmoïdites diverticulaires.

Les diverticulaires du gros intestin sont constitués par des hernies de la muqueuse intestinale à travers la musculature dissociée. Ils siègent avec une grande fréquence au niveau du colon ilio-sigmoïde. Ainsi, les diverticules prolongent la cavité intestinale et réalisent des recoins dans lesquels l'infection trouve des conditions éminemment favorables à son dévelop-

pement. L'orifice de communication du diverticule avec la cavité intestinale étant souvent très étroit, son obturation est fréquente et le diverticule va constituer un « vase clos » où s'exaltera la virulence des microbes. Plus tard l'inflammation gagnera la paroi du diverticule réalisant de véritables abcès pariétaux, clapier dans une gangue de peri-diverticulite et pourra donner finalement une fistule.

La thérapeutique médicale est avant tout constituée par l'antibiothérapie, mais son échec demande parfois le recours du chirurgien.

Deux malades vus en état de sigmoïdite diverticulaire sub-aiguë avec douleur de la fosse iliaque gauche et fièvre ont été traités par petits lavements à garder bi-quotidiens de 1/4 de litre de lauryl sulfate d'ammonium en solution à 1 p. 200 pendant six jours. Les lavements, gardés avec une certaine difficulté les premiers jours, ont été parfaitement retenus par la suite. La fièvre et la douleur ont cédé peu à peu et dès le septième jour, l'examen clinique était parfaitement normal. Un lavement est alors prescrit d'une façon systématique toutes les deux à trois semaines.

C'est ainsi que les substances utilisées conformément à l'invention, ont produit ici aussi d'une part, la « détergence » de la cavité intestinale avec ouverture des orifices diverticulaires obstrués, le nettoyage et l'évacuation du contenu infecté du diverticule et la pénétration des abcès pariétaux, et d'autre

part, la destruction des germes pathologiques responsables de l'infection et l'asepsie de la cavité intestinale. Il convient par suite de recourir à une médication d'entretien qui a pour but d'éviter une nouvelle obturation et une pullulation microbienne anormale.

#### RÉSUMÉ

La présente invention a pour objet :

I. A titre de nouveaux médicaments plus particulièrement utilisables comme bactéricides en chimiothérapie anti-infectieuse :

1° Les sels d'ammonium et d'amines d'esters d'acides minéraux et d'alcools gras de 8 à 18 atomes de carbone;

2° Les alkylsulfates d'ammonium et d'amines;

3° Le laurylsulfate d'ammonium;

4° Le laurylsulfate de triéthanolamine.

II. Les compositions pharmaceutiques contenant l'un des composés définis en I, en solution aqueuse, à la concentration comprise entre 1 p. 100 et 1 p. 500, en vue par exemple de la stérilisation de la peau et des cavités naturelles par mise en contact avec ladite solution aqueuse.

PHILIPPE SERVIÈRE

Par procuration :

G. BEAU DE LOMÉNIE, ANDRÉ ARMENGAUD & G. HOUSSARD

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**